

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Année 1964 - N° 114

ASSOCIATION
de
CRYPTOCOCCUS NEOFORMANS
et de
TOXOPLASMA GONDII

A propos d'une observation
d'HÉPATOSPLÉNOMÉGALIE FÉBRILE
à évolution fatale

THÈSE

PRÉSENTÉE

à la FACULTÉ MIXTE de MÉDECINE et de PHARMACIE de LYON
et soutenue publiquement le 24 Juin 1964, à 18 h. 30.

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

BADAROU - BAYAO Ganiou

Né le 19 Juillet 1934, à Porto-Novo (Dahomey).



BOURG
IMPRIMERIE BERTHOD

—
1964

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Année 1964 - N° 114

ASSOCIATION
de
CRYPTOCOCCUS NEOFORMANS
et de
TOXOPLASMA GONDII

A propos d'une observation
d'HÉPATOSPLÉNOMÉGALIE FÉBRILE
à évolution fatale

THÈSE

PRÉSENTÉE

à la FACULTÉ MIXTE de MÉDECINE et de PHARMACIE de LYON

et soutenue publiquement le 24 Juin 1964, à 18 h. 30.

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

BADAROU - BAYAO Ganiou

Né le 19 Juillet 1934, à Porto-Novo (Dahomey).



BOURG
IMPRIMERIE BERTHOD

1964

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

M. J. LEPINE (Membre de l'Institut)	Doyen Honoraire.
M. H. HERMANN (Correspondant de l'Institut)	Doyen Honoraire.
M. J. F. CIER	Doyen.
M. M. LEVRAT	Assesseur.
M. L. REVOL	Assesseur.

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. COLLET, GUIART, PATEL, LEPINE, TRILLAT, MOURIQUAND, MAZEL, GARIN, GATE, MARTIN, GABRIELLE, SANTY, DUCLOS, GUILLEMINET, HERMANN, ROCHET

PROFESSEURS :

MM. CIBERT	Clinique urologique.
PONTHUS	Physique biologique.
(détaché à Beyrouth)	
DECHAUME	Clinique neuro-psychiatrique et hygiène mentale.
CHAMBON	Chimie organique et toxicologie.
WERTHEIMER	Clinique chirurgicale B.
PAUPERT-RAVAULT	Clinique médicale B.
FROMENT	Clinique et prophylaxie cordio-vasculaires.
CROIZAT	Clinique médicale C.
ENSELME	Chimie biologique et médicale.
MALLET-GUY	Clinique chirurgicale A.
REVOL	Pharmacie galénique.
POLLOSSON	Clinique gynécologique.
PIGEAUD	Clinique obstétricale.
BOURRET	Médecine du Travail.
LEVRAT	Clinique médicale A.
SOHIER	Hygiène et Action sanitaire et sociale.
NETIEN	Botanique et Cryptogamie.
BERTRAND	Clinique chirurgicale C.
BADINAND	Chimie analytique pharmaceutique.
DREVON	Pharmacie chimique et Pharmacologie.
ROCHE	Médecine légale et Déontologie.
COUDERT	Parasitologie et Pathologie exotique.
MOUNIER-KUHN	Clinique d'Oto-Rhino-Laryngologie et d'Audio-Phonologie.
PAUFIQUE	Clinique ophtalmologique.
THIERS	Clinique de dermatologie, syphiligraphie et allergologie.
BRUN	Clinique de pneumo-phthisiologie.
CREYSSEL Jean	Chaire de Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologie.
DARGENT	Clinique carcinologique.
GUICHARD	Anatomie pathologique.
GIRARD Paul	Pathologie générale et expérimentale.
LATARJET	Anatomie.
PEYCELON	Pathologie chirurgicale.
GIRARD Marcel	Thérapeutique.
VACHON	Pathologie médicale.
GALY	Physio-pathologie des voies respiratoires
PAPILLON Jean	Radiologie.
JEUNE	Clinique médicale infantile et hygiène du premier âge.
GONIN	Hydrologie thérapeutique, climatologie et écologie sociale.
MONNET	Bactériologie.
BANSSILLON	Physiologie et Pathologie obstétricales.



PROFESSEURS (suite)

CHATONNET	Physiologie B.
GUINET	Clinique endocrinologique.
TRILLAT	Clinique de chirurgie orthopédique.
FREIDEL	Clinique stomatologique.
MARION Joseph	Clinique de chirurgie et d'orthopédie infantiles.
DORCHE	Matière médicale et législation pharmaceutique.
DUMONT Louis	Histologie et embryologie.
PERROT	Chimie.
CIER J. F.	Physiologie A.
PERRIN J.	Thérapeutique chirurgicale et chirurgie opératoire.
MICHAUD Pierre	Clinique de chirurgie cardiaque.
X...	Biologie médicale et pharmacodynamie.
X...	Clinique des maladies infectieuses.

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

MM. BERGER	Physique nucléaire appliquée à la médecine.
BERTOYE	Bactériologie.
MANSUY	Neuro-chirurgie.
COLLET	Chimie générale et pharmaceutique.
SARROUY	Clinique de pédiatrie.
LACROIX	Hygiène et clinique des maladies des pays chauds.
LIARAS	Clinique chirurgicale propédeutique.
LECUIRE	Neuro-chirurgie.
REVOL	Médecine générale.
GOINARD	Thérapeutique chirurgicale.
CIER André	Pharmacie chimique et pharmacologie.

PROFESSEURS SANS CHAIRE

MM. ROMAN	Parasitologie.
FEROLDI	Anatomie pathologique.
MORET	Physique biologique.

MAITRES DE CONFERENCES AGRÉGÉS TITULAIRES

MM. CREYSSEL Roger	Chimie biologique.
THIVOLET	Hygiène.
GARIN	Parasitologie.
PINET	Electro-radiologie.
ODDOUX	Botanique et cryptogamie.
de SOLLIERS	Chimie analytique.
TOLOT	Médecine du travail.
DESPIERRES	Médecine générale.
GUYOTAT	Neuro-psychiatrie.
DESCOTES	Chirurgie générale.
JOUVET	Pathologie expérimentale.
PEYRIN	Physique biologique.
TOMMASI	Anatomie pathologique.
BUFFARD	Electro-radiologie.
LEJEUNE	Médecine générale et thérapeutique.
de MOURGUES F.	Stomatologie.
NAUSSAC	Maladies infectieuses.
REBOUILLAT	Chirurgie générale.
ROMAGNY	Pédiatrie.
DELAHAYE J. P.	Médecine générale.
DELEUZE	Anesthésiologie.
GIRAUD	Electro-radiologie diagnostic et thérapeutique.
MICHEL	Anesthésiologie.
FRANÇOIS	Pédiatrie et puériculture.
MICHOULIER	Chirurgie générale.
COLOMB	Dermatologie.
LAMBERT	Médecine générale.
FRIES	Médecine générale.
GILLY	Pédiatrie.
ROBERT.	Médecine générale.
BOUCHET	Anatomie.

MAITRES DE CONFERENCES AGRÉGÉS STAGIAIRES

MM. DUROUX	Anatomie.
BRETTE	Thérapeutique.
FAVRE-GILLY	Hématologie.
GIROD	Histologie et Embryologie.
GRAS	Chimie biologique.
MALLEIN	Chimie analytique.
RIFFAT	Hygiène.
FAUCON	Biologie médicale et Pharmacodynamie.
FLANDROIS	Physiologie.
VIALLIER-RAYNARD	Bactériologie.

AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM. BURTHIAULT	Obstétrique.
GIGNOUX	Oto-rhino-laryngologie.
GUILLEMIN	Chirurgie générale.
JAUBERT de BEAUJEU	Chirurgie générale.
MARION Pierre	Chirurgie générale.
PLAUCHU	Médecine générale.
PONT	Médecine générale.
SAUTOT	Chirurgie générale.
TRAEGER	Médecine générale.
VIGNON	Médecine générale.
BONAMOUR	Ophthalmologie.
COLIN	Médecine légale.
de MOURGUES Georges	Chirurgie générale.
DEVIC	Médecine générale.
DUMONT Martial	Obstétrique.
DURAND	Urologie.
FRANCILLON	Chirurgie générale.
SAUBIER	Chirurgie générale.
SCHOTT	Neuro-psychiatrie.
ALLEGRE	Neuro-chirurgie.
CHASSARD	Electro-radiologie.
FAYSSÉ	Orthopédie.
GAILLARD	Oto-Rhino-Laryngologie.
GARDE	Médecine générale.
HUGONNIER	Ophthalmologie.
KALB	Pneumo-phthisiologie.
LARBRE	Médecine générale.
MARET	Chirurgie générale.
MORNEX	Médecine générale.
NORMAND	Médecine générale.
PERRIN André	Médecine générale.
BETHENOD	Pédiatrie et Puériculture.
DUMAS	Stomatologie.
GARMIER	Obstétrique.
NOEL	Médecine générale.
SCHNEPP	Orthopédie.

EXAMINATEURS DE LA THESE :

- MM. le Professeur Jean COUDERT, Président.
le Professeur Agrégé REVOL.
le Professeur Agrégé BERTOYE.
le Professeur Agrégé GARIN.

La Faculté de Médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.

AU PEUPLE DU DAHOMEY ET D'AFRIQUE

A qui je dois la charge matérielle de mes Etudes.

Je dédie ce modeste travail, faible témoignage de ma très profonde reconnaissance.

A MA MERE

Qu'elle sache que je comprends douloureusement tous ses problèmes.

En hommage de ma très reconnaissante affection.

A MON PERE

Je lui dois tout. C'est une grande joie pour moi que de lui offrir ce travail et de lui témoigner ainsi mon profond amour et ma reconnaissance infinie pour les immenses sacrifices qu'il s'est imposés pour moi.

Puissent sa persévérance et son courage au travail me servir d'exemple.

A MES FRERES

A MES SCEURS

A MES NEVEUX ET NIECES

A TOUS LES MIENS

En qui j'ai toujours eu soutien et réconfort.

A MADAME ET MONSIEUR LE DOCTEUR DOVY SEDAM DAMIEN

AU LIEUTENANT LEMAN IBRAHIM

AU DOCTEUR ADEBO MOHIBI ET A HOUNDEGLA PASCAL

Avec qui nous avons passé des moments
difficiles et heureux au cours de nos études
en France.

En hommage de ma sincère fraternité.

A MESSIEURS AGUESSY CYRILLE

Médecin Africain

ET HOUNSOU-VE ETIENNE

Ils ont toujours témoigné beaucoup de
cordialité et prodigué de bonne grâce leurs
conseils judicieux à mes parents.

En témoignage de ma très respectueuse
reconnaissance.

AU DOCTEUR VALENTIN MAWUPE VOVOR

Ministre de la Santé Publique du Togo.

Le plus valeureux de nos aînés Africains,
qui a guidé nos premiers pas hésitants en
Médecine.

Nous nous excusons de n'avoir pas pu
suivre exactement ses traces.

En hommage de notre très profonde gra-
titude.

A TOUS LES DOCTEURS ET MEDECINS AFRICAINS,

NOS AÎNÉS

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR JEAN COUDERT

Professeur de Parasitologie

à la Faculté mixte de Médecine et de Pharmacie de Lyon.

Nous avons été l'objet d'un accueil bienveillant dans son Laboratoire de Parasitologie. Nous avons vite apprécié ses remarquables qualités pédagogiques et humaines. Il a bien voulu nous faire le grand honneur d'accepter la Présidence de notre Jury de Thèse.

Nous lui exprimons toute notre gratitude et l'assurons de nos profonds sentiments très respectueux.

A NOS JUGES

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ REVOL

Nous lui devons l'observation clinique qui est à la base de notre travail.

Nous le remercions de l'intérêt qu'il a bien voulu nous porter en acceptant de juger ce travail.

Qu'il veuille bien trouver ici le témoignage de nos sentiments de respectueuse reconnaissance.

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ BERTOYE

Il nous a accueilli avec gentillesse et sympathie et a bien voulu faire partie de notre Jury.

Nous l'en remercions et l'assurons de notre profonde gratitude.

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ GARIN

Il nous a fait l'honneur de nous inspirer ce travail pour la réalisation duquel, il nous a guidé avec tant de bienveillance et de perspicacité.

Nous avons pu apprécier la clarté de ses conseils et son dynamisme jeune toujours agissant au Service de la Science.

La qualité de son enseignement et son accueil toujours sympathique nous ont séduit.

Nous ne saurions le remercier assez.

Puisse ce modeste travail l'assurer de toute notre reconnaissance et de notre sincère admiration.

A LA MÉMOIRE DE
MONSIEUR LE PROFESSEUR P. ETIENNE-MARTIN

Il nous a fait bénéficier en peu de temps
de ses larges connaissances médicales et a
toujours été aimable à notre égard.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ CABANNE
Professeur d'Anatomie-Pathologie à Dijon.

En hommage de notre respectueuse gra-
titude pour son amabilité et le précieux
enseignement qu'il nous a donné.

A NOS MAÎTRES DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE LYON

A NOS MAÎTRES DE L'ÉCOLE NATIONALE
DE MÉDECINE DE DIJON

Nous leur sommes très reconnaissants de
l'enseignement qu'ils nous ont prodigué.

A NOS MAÎTRES DANS LES HÔPITAUX

Les Hôpitaux de Dijon :

MONSIEUR LE PROFESSEUR DE GIRARDIER
MONSIEUR LE DOCTEUR LEBLANC
MONSIEUR LE DOCTEUR MARTIN
MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ CABANNE
MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ CHAPUIS
MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ CORTET
MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ GAYET
MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ CLAUDE KLEPPING
MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ JACQUES KLEPPING

Centre Hospitalier de Mâcon (Saône-et-Loire) :

MESSIEURS LES DOCTEURS DANJOU
GALLOIS
DHERS
DENIS
HUTINEL
LAPRAS
RABASTE
PICARD
MULSANT

A tous, Hommage de notre sincère gra-
titude.

AUX DOCTEURS GALLOIS ET DHERS
Centre Hospitalier, Service de Médecine.

Nous avons l'honneur d'être Interne dans leurs Services. Nous avons pu y apprécier leur simplicité, leur amabilité et surtout leurs qualités humaines et professionnelles. Leur contact nous est très profitable car très riche d'enseignement.

Qu'ils trouvent ici le témoignage de notre vive reconnaissance.

AUX DOCTEURS MADAME ET MONSIEUR GONTRAN MAKA

AU DOCTEUR MADEMOISELLE BATTESTI

qui ont contribué à l'élaboration de ce travail.

Nous leur exprimons nos chaleureux remerciements.

A NOS AMIS DES HÔPITAUX DE DIJON

A NOS AMIS DU CENTRE HOSPITALIER DE MACON

A TOUS MES AMIS DE FRANCE

Expression de mon attachement et de ma sincère fidélité.

INTRODUCTION

Le problème des maladies parasitaires à germes associés n'est pas une nouveauté en soi, c'est plutôt monnaie courante dans les pays d'endémie de diagnostiquer chez un même malade, plusieurs parasitoses, surtout des polyhelminthiases intestinales.

De même, certaines maladies présentent avec une certaine fréquence, une surinfection par d'autres germes.

C'est le cas de l'amibiase avec ses diverses formes associées (lamblias, ascaris, tricocéphales) ; c'est le cas de la maladie de Hodgkin, de la tuberculose, de la toxoplasmose, de la staphylococcie, de la cryptococcose, etc... etc...

En fait si la littérature consacrée à l'association des maladies infectieuses et parasitaires paraît abondante, elle est muette sur l'association Toxoplasmose et Cryptococcose alors que chacune de ces deux maladies s'associe volontiers à d'autres maladies.

Notre étude est basée sur la découverte post-mortem de toxoplasmes et de *Cryptococcus Neoformans* dans le foie d'une femme traitée depuis 16 mois pour une hépatosplénomégalie fébrile considérée comme tuberculeuse sans preuve formelle.

L'analyse minutieuse de cette observation et la difficile interprétation de celle-ci nous a paru susceptible de contribuer de façon utile à l'étude de ce type rare d'association de maladies parasitaires.

L'intérêt que consacre cette observation se justifie principalement à deux points de vue.

- 1° D'une part, sa rareté. En effet, c'est une association rare à tout égard. Jusqu'à plus ample informé, c'est pour la première fois qu'un tel cas sera signalé.

Cette rareté, si étrange soit-elle, est une réalité qui doit inciter à des réflexions plus approfondies.

C'est somme toute, une nouveauté dans la littérature médicale française et étrangère.

- 2° D'autre part, sa valeur scientifique.

La découverte fortuite de parasites d'origine différente peut apparaître comme une curiosité qui fait appel à l'esprit critique, mais doit aussi conduire à une thérapeutique plus efficace.

LE TOXOPLASMA GONDII

Historique.

Découvert et isolé chez un rongeur sauvage, à l'Institut Pasteur de Tunis par NICOLE et MANCEAUX en 1908, le parasite appelé toxoplasma Gondii doit son nom à sa forme arquée.

La notion d'unicité de ce parasite dans le règne animal a été vite admise d'après les recherches faites à partir de 1908.

En 1933, NICOLAU et KOPCIEWSKA ont étudié l'association toxoplasme-virus rabique fixe chez le lapin.

En 1938, HEGNER et WOLFSON ont étudié l'association plasmodium-toxoplasme chez les oiseaux.

C'est aussi en 1938 que la première observation de Toxoplasmose humaine congénitale, a été présentée par des auteurs Américains (WOLF, COWEN et PAIGE).

En 1941, SABIN publie les premières observations de Toxoplasmose humaine acquise.

Les explorations sérologiques toxoplasmiques entreprises par LEVADITI furent marquées en 1941 par la mise au point de la réaction de déviation du complément (SABIN, WARREN, NICOLAU et RAVELO).

En 1948, SABIN et FELDMANN ont mis au point le Dye-Test ou test de lyse du toxoplasme.

De 1908 à 1963, environ 800 publications groupant un nombre important de cas qu'il nous a été impossible de dénombrer ont été faites sur le toxoplasme.

L'association du toxoplasme à d'autres germes a été notée approximativement dans une vingtaine de publications. C'est dire que le toxoplasme s'associe très peu à d'autres germes.

Ces cas d'association signalés ont lieu avec :

- La Mononucléose infectieuse (SIM en 1952 et FIEHRER A. en 1955).

La Mononucléose infectieuse peut précéder la Toxoplasmose (SIM, COUVREUR et DESMONTS) ou bien la Toxoplasmose peut précéder la Mononucléose ou même les deux affections peuvent être simultanées (J. P. GARIN).

- La maladie à inclusions cytomégamiques (KETTLER en 1954, HEMSATH et PINKERTON en 1956, VALKE en 1959, DACHY en 1960, COUVREUR J. en 1962).
- La fièvre exanthématique (GIROUD, JADIN, REIZES en 1951, GIROUD et GRJEBINE en 1951).
- La Sparganose (GARCIA en 1950).
- La Tuberculose (FISCHER en 1955 et MÜLLER en 1956).
- Enfin VERMEIL et MAURIN ont étudié l'association de toxoplasmes et virus de chorio-méningite lymphocytaire chez la souris et le caméléon en 1953.

Généralités sur le Toxoplasme

Le toxoplasme est un protozoaire, c'est-à-dire un être unicellulaire, qui ne peut se développer et se reproduire qu'à l'intérieur de certaines cellules vivantes ; c'est donc un être intracellulaire obligatoire.

Sa place est encore controversée. Ce n'est certainement ni une levure, ni un champignon, ni un être flagellé même sous sa forme leishmania. C'est beaucoup plus certainement un sporozoaire ; mais dans ce grand cadre, il a une place à part, car aucune de ses caractéristiques ne permet de le classer dans l'un ou l'autre groupe de cet embranchement.

A l'heure actuelle, il est admis qu'il existe une seule espèce de toxoplasme capable de parasiter un très grand nombre d'êtres vivants, dont l'homme.

Morphologie.

La forme du toxoplasme varie légèrement suivant l'état dans lequel on l'observe. Il peut être observé soit à l'état vivant, au microscope à contraste de phase, soit à l'état fixé et coloré au May-Grünwald-Giemsa par exemple. Il faut distinguer deux aspects : une forme végétative et une forme enkystée.

A) LA FORME VÉGÉTATIVE.

Elle peut être libre, extra-cellulaire, ou parasite, intra-cellulaire.

1°) *La forme libre* a véritablement un aspect en croissant dont une des extrémités est plus arrondie, l'autre plus effilée.

Elle est rencontrée avec prédilection dans le liquide péritonéal de la toxoplasmose d'inoculation chez la souris blanche.

Sa taille varie peu, elle voisine autour de 6 à 7 μ de long sur 2 à 3 μ d'épaisseur.

Du côté le plus volumineux, se trouve un noyau arrondi qui se colore en rouge avec le May Grünwald-Giemsa. Le protoplasme apparaît coloré en bleu.

Si le parasite est observé au microscope à contraste de phase, il reste très réfringent, tant qu'il est vivant, et cette brillance ne laisse apparaître aucun détail dans son protoplasme.

2°) *La forme intra-cellulaire* est en demi-cercle, plus symétrique que la précédente ; les toxoplasmes sont en général accolés deux par deux par leur face plane.

3° Quelle que soit sa forme intra ou extra-cellulaire, le toxoplasme se présente sous une forme ovoïde ou sphérique après fixation.

La coloration Hématéine Eosine permet une bonne reconnaissance du toxoplasme.

Le cytoplasme se colore fortement avec le bleu de méthylène, alors qu'il l'est peu par l'Eosine.

B) LA FORME ENKYSTÉE.

Elle est plus petite, ovalaire. Le noyau en occupe la plus grande partie, le protoplasme n'est qu'une mince sertissure. Sa taille voisine autour de 3 à 5 μ . Les toxoplasmes sont tassés les uns contre les autres par dizaines ou centaines à l'intérieur d'une membrane épaisse, sorte de sac, le plus souvent arrondie ; cet aspect est connu sous le nom de pseudo-kyste.

La membrane est électivement colorée par l'Acide Périodique de SCHIFF (P.A.S.) et elle se colore aussi par les solutions argentiques (FRENKEL, RODHAIN et KASS).

Le pseudo-kyste contient de nombreux petits corpuscules et un granule de glycogène.

La coloration au P.A.S. le teint en rouge et il devient facilement reconnaissable au microscope.

Les formes végétatives, fragiles, correspondent aux formes actives de multiplication et de dispersion ; les formes enkystées, résistantes, correspondent aux formes de résistance et probablement à la forme infectante.

Biologie.

Mais en dehors de ces aspects morphologiques, ce qui est intéressant à considérer, ce sont les problèmes biologiques qu'ils posent.

Ces micro-organismes unicellulaires sont vivants, c'est-à-dire :

- qu'ils présentent des mouvements ;
- qu'ils se reproduisent, se multiplient ;
- qu'ils provoquent chez l'hôte, chez lequel ils se développent, des réactions immunitaires avec production d'anticorps qui vont réagir sur son développement.

A) LES MOUVEMENTS OBSERVÉS.

Les mouvements observés au microscope à contraste de phase sont de trois sortes :

- des mouvements de masse qui font tournoyer sur lui-même le toxoplasme autour de son extrémité arrondie qui reste fixe ;
- des mouvements de son extrémité effilée qui peut s'amincir comme un dard piquant, lui-même doué de mouvements de circumduction, comme l'extrémité d'un ver cherchant une proie ;
- des mouvements ondulatoires des parois qui progressent de l'extrémité arrondie à l'extrémité pointue.

Ces mouvements sont sous la dépendance d'épaississement de la paroi membraneuse du toxoplasme, véritables myofibrilles qui ont été aperçues au microscope électronique.

Ces mouvements permettent au toxoplasme de traverser les parois cellulaires, de sortir d'une cellule pour pénétrer dans une autre.

B) LA MULTIPLICATION.

La multiplication du toxoplasme se fait obligatoirement à l'intérieur d'une cellule vivante.

On ne sait pas encore s'il existe une reproduction sexuée. Par contre, la multiplication habituelle est une division par scissiparité longitudinale : le noyau commence à se diviser le premier et chaque moitié entraîne une partie du protoplasme.

Il semble exister une autre forme de multiplication beaucoup plus exceptionnelle qui est une multiplication schizogonique à partir d'une masse plasmodiale où la partie nucléaire se divise en plusieurs fragments, cinq dans un cas observé par le Professeur GARN.

La vitesse de multiplication dépend du pouvoir pathogène de la souche et de l'animal en expérience, car elle est sous la dépendance de réactions immunologiques.

C) L'ACTION DES ANTICORPS.

La présence de parasites dans un organisme vivant fait apparaître des phénomènes de défense, type antigène-

anticorps. La sécrétion d'anticorps par l'organisme hôte va modifier non seulement l'aspect morphologique du toxoplasme, mais aussi sa multiplication.

A l'échelon morphologique, le toxoplasme vivant, libre, extra-cellulaire, va se modifier sous l'influence des anticorps sériques. Le phénomène très général de destruction par lyse va apparaître. Il est très loisible de l'observer *in-vitro* au microscope à contraste de phase : le toxoplasme perd petit à petit sa réfringence, devient granuleux puis noirâtre ; il exagère sa courbure puis prend une forme ovalaire ; une fois lysé, il se transforme en petits corpuscules ovalaires et noirâtres.

Ce phénomène biologique de défense est à la base d'une des réactions diagnostiques.

A l'échelon de sa multiplication, l'action des anticorps aboutit à la formation du pseudo-kyste. En effet, une cellule parasitée par un toxoplasme voit d'abord celui-ci se multiplier par division binaire. Les toxoplasmes se tassent dans son protoplasme, mais au lieu de faire éclater cette cellule pour aller se répandre et parasiter une autre cellule, les toxoplasmes se limitent dans leur multiplication, ils attaquent et repoussent le noyau qui disparaît ; la membrane de la cellule hôte s'épaissit, s'arrondit et finalement emprisonne l'ensemble des toxoplasmes qui rapetissent de taille en perdant du protoplasme, le tout aboutissant au pseudo-kyste, forme de résistance.

Ainsi s'oppose du tout au tout :

- la forme végétative, fragile, prête à être éliminée, mais douée d'un grand pouvoir de multiplication et de diffusion ;
- la forme enkystée, emprisonnée à l'abri des attaques extérieures, douée d'une grande résistance.

Mode de contamination.

Les modes de contamination laissent planer des incertitudes.

La voie transplacentaire a été admise pour la Toxoplasmose congénitale, celle-ci est due à l'infection du

foetus au cours de la grossesse à l'occasion d'une forme acquise contemporaine de la mère.

Après la naissance, les portes d'entrées seraient nombreuses :

- *la voie transcutanée* paraît certaine : inoculation accidentelle par piqure septique : inoculation directe du parasite : inoculation par piqure d'arthropodes (SABIN-GIROUD) ;
- *la voie conjonctivale* est possible (ANSARI-MINOU) ;
- la voie bucco-pharyngée a été avancée par SÉDALLIAN, GARIN et FAURE. Un certain nombre d'amygdalites ulcéreuses et de stomatites aphteuses peuvent être rapportées à la toxoplasmose sur la foi de sérologies très positives et de la découverte des micro-organismes sur des frottis de muqueuse, ou dans la salive (BEVERLEY) ;
- *la voie digestive* paraît plus probable : il y aurait contamination par l'intermédiaire de viandes saignantes ou mal cuites, contenant des pseudo-kystes résistants et infectieux (DESMONTS).

Diagnostic de la Toxoplasmose humaine acquise.

Rappelons que la toxoplasmose humaine acquise peut atteindre tous les appareils de l'organisme humain. Elle offre par conséquent un tel polymorphisme sémiologique, qu'il est très difficile sinon impossible d'en faire le diagnostic sans se référer à certaines données biologiques de base.

Celles-ci constituent le dénominateur commun à toutes les formes de toxoplasmose. Elles sont fondamentales, indispensables pour affirmer le diagnostic de toxoplasmose, quelle que soit la forme sous laquelle elle se présente : typique ou atypique, apparente ou inapparente.

C'est pourquoi notre maître, J. P. GARIN a mis l'accent sur ce fait primordial : il faudra ou mettre en évidence le toxoplasme lui-même ou montrer l'apparition des Anticorps.

La découverte du toxoplasme identifiable grâce à ses caractères morphologiques constitue un argument indiscutable.

Cette découverte peut être faite soit au cours de la maladie, soit à l'autopsie, quand le diagnostic de toxoplasmose n'a pas été porté au cours de la maladie. Il faudra donc retrouver le toxoplasme dans le prélèvement d'organe suspect.

D'après notre Maître J. P. GARIN, cette découverte à l'examen direct au microscope est possible dans bon nombre de cas, mais aléatoire et difficile dans le cas où les parasites sont peu nombreux.

L'existence de toxoplasmes en grand nombre sur la préparation s'avère nécessaire pour pouvoir parer aux artéfacts et aux erreurs d'interprétation d'ordre morphologique.

Après l'examen direct, l'inoculation à la souris, qui est l'animal le plus sensible, est l'examen le plus précieux. Elle se fait par voie intra-péritonéale ou par voie cérébrale.

Le toxoplasme ne se multiplie pas au point d'inoculation (Professeur GARIN) comme les leishmania dans le Bouton d'Orient par exemple ou le tréponème dans la syphilis ou le pian. De même, le toxoplasme n'est éliminé par aucun émonctoire, urines comme pour les leptospires; fèces comme pour les amibes, ni même ne passe pas dans le sang de façon suffisamment abondante pour y être décelé comme les borrelia ou les trypanosomes.

Il faut attendre une dizaine de jours pour avoir une péritonite permettant une recherche facile du parasite.

Puis le toxoplasme passe dans la lymphe et dans le sang, mais cette parasitémie peu importante cessera quand apparaîtront les anticorps vers la troisième semaine.

La présence des anticorps chez l'animal inoculé qui préalablement n'en possédait pas, est un complément d'argument intéressant pour le diagnostic.

Quand l'animal inoculé sera sacrifié, les broyats de ses organes (foie, rate, cerveau) permettront de nouveaux passages à d'autres animaux.

A signaler des cas où de nouveaux passages sont indispensables pour le diagnostic.

Outre l'examen direct et l'inoculation aux animaux de Laboratoire, les réactions sérologiques toxoplasmiques sont des réactions indirectes importantes, parce que très spécifiques et très sensibles. Il s'agit de la réaction de fixation du complément, de l'épreuve de lyse ou Dye-test de SABIN-FELDMANN et de l'intra-dermo réaction à la toxoplasmine diluée à 1/100.

Enfin l'examen histopathologique ne montre en général qu'un processus inflammatoire qui n'est pas spécifique.

Le diagnostic différentiel à l'examen microscopique se fera surtout avec les micro-organismes qui se présentent souvent sous des aspects identiques à ceux du toxoplasme.

En effet, le toxoplasme est polymorphe et il n'a pas de coloration spécifique. Mais pour affirmer microscopiquement la présence de toxoplasmes, il faut qu'ils soient Gram négatifs et qu'ils se présentent en grand nombre sous une forme typique (kystique ou gemellaire).

Il faudra donc le différencier de :

1° des champignons : *Cryptococcus Neoformans* et *Histoplasma Capsulatum*.

a) Le *CRYPTOCOCCUS NEOFORMANS* est celui qui nous intéresse en premier lieu.

C'est un champignon levuriforme que l'on peut déceler dans les frottis ou les coupes histologiques du cerveau, des méninges, du poumon, de la peau et des viscères.

Il se présente sous forme de micro-organismes sphériques de 10 à 15 μ de diamètre, bourgeonnants et entourés d'une capsule très épaisse. Cette capsule est de nature polysaccharidique, ce qui permet de la mettre en évidence par les colorants électifs des polysaccharides : acide périodique de Schiff (coloration de Mac-Manus) et Muci-Carmin qui la colore en rouge vif et qui ne colore pas le toxoplasme. Au May-Grünwald-Giemsa, l'absence d'un véritable noyau coloré en rouge et d'une masse protoplasmique colorée en bleu évite l'erreur.

b) L'HISTOPLASMA CAPSULATUM : dans son aspect lévuriforme se présente comme un petit organisme ovoïde, parfois rond de 1 à 5 μ de diamètre. Il est le plus souvent intra-cellulaire et bourgeonnant dans les phagocytes des ganglions lymphatiques de la rate, du foie et des poumons.

Il est Gram positif. Sa capsule, moins épaisse que celle du Cryptococcus Neoformans, se colore également par les colorants des polysaccharides.

2° des protozoaires parasites : Leishmania, Trypanosoma Cruzi et Sarcocystis.

a) Le LEISHMANIA est un flagellé se présentant sous une forme ovoïde de 2 à 6 μ de long sur 1,5 μ de large. Au Giemsa, il est repéré à l'intérieur des cellules du système réticulo-endothélial par « un point, un trait » : son noyau sphérique, généralement latéral, est coloré en rouge violet et son blépharoplaste, bacilliforme et polaire, apparaît en rouge vif, le tout est entouré d'une petite masse protoplasmique de couleur pâle bleu mauve.

b) Le TRYPANOSOME CRUZI, autre flagellé sanguicole possède une forme allongée et aplatie. Il mesure 20 μ de long. Il est pourvu d'une membrane ondulante qui prend racine en arrière sur un blépharoplaste et se poursuit en avant par le flagelle. Il prend aussi la coloration Giemsa.

c) Le SARCOCYSTIS se trouve sous forme enkystée dans le myocarde essentiellement et dans d'autres muscles. Les kystes sont entourés par une membrane argentaffine non colorable par les colorants des polysaccharides, ce qui permet de le différencier du toxoplasme. Chaque élément contient des granules de glycogène entourant le noyau qui paraît vésiculaire. Monomorphe, il présente toujours une forme arquée et mesure de 4 à 14 μ .

3° Des MICROORGANISMES qu'on n'a jusqu'ici rencontrés que chez les animaux : Klossiella, Encéphalitozoon, Besnoitia.

a) Le *KLOSSIELLA* est trouvé dans les reins des souris et des cobayes. Cette coccidie se reproduit par schizogonie, et ses mérozoïtes peuvent être pris pour des toxoplasmes, cependant leurs granulations permettent de les différencier du toxoplasme.

b) L'*ENCÉPHALITOZOON* découvert dans le cerveau et les reins des rongeurs de Laboratoire, est fréquemment confondu avec le toxoplasme. Sa plus petite taille et sa forme plus nettement ovoïde, sa plus faible affinité pour l'hématoxyline, ne permettent pas toujours de le distinguer du toxoplasme. Seule sa coloration élective à la Carbol-Fuchsin et l'absence absolue de kyste permettent de l'identifier.

c) Enfin le *BESNOITIA JELLISONI* est un parasite des équidés, bovidés et gallinacés ; ses énormes kystes mesurant plus de 2 mm. de diamètre permettent de le distinguer du toxoplasme.

LE CRYPTOCOCCUS NEOFORMANS

Historique de la Cryptococcose.

La cryptococcose est une endomycose dont l'agent causal est un champignon levuriforme appelé *Cryptococcus Neoformans*. Cette infection est encore désignée sous le nom de « Torulose ».

Peu connue autrefois, souvent classée comme une maladie exceptionnelle, inexorablement fatale, la cryptococcose prend un regain d'intérêt actuellement.

En effet, la première découverte date de 1894 par BUSSE qui baptisa du nom *Saccharomyces Hominis* une levure trouvée au niveau des lésions du tibia d'une femme de 31 ans.

Toujours en 1894, SAN FELICE isola du jus de fruit une levure analogue qui est dénommée *Saccharomyces Neoformans*.

Le premier cas de la maladie a été présenté en 1895 par BUSSE et BUSCHKE.

En 1896, CURTIS rapporta le deuxième cas de la maladie au Tonkin.

En 1905, fut rapporté le troisième cas de la maladie par VON HANSEMAN, chez un homme dont les méninges étaient bourrées de petits kystes levuriformes.

En 1910, VERSE diagnostiqua le premier cas de cryptococcose méningée durant la vie du malade.

En 1916, STODDART et CUTLER trouvèrent dans la moelle et le cerveau d'un homme un champignon appelé « *Torula Histolytica* ».

En 1937, HODDER désigna l'agent causal de la cryptococcose sous le nom *Torulopsis Neoformans*.

Ce n'est qu'en 1949 que le comité anglais de mycologie a recommandé le nom de *Cryptococcus Neoformans* pour

remplacer les diverses appellations du même champignon : *Cryptococcus Hominis* - *Cryptococcus Klerni* - *Torulopsis Neoformans* - *Torula Histolytica*, etc... etc... (près de 39 synonymes ont été dénombrés par LODDER et KREGER VAN RIJ en 1952).

Jusqu'en 1963, environ 470 cas de cryptococcose ont été publiés. La localisation méningo-encéphalitique atteint 90 % des cas. Ce qui placerait la cryptococcose au premier rang des mycoses du système nerveux central (Professeur GRASSET).

Dans les cas d'association à d'autres maladies, il semble que la cryptococcose vienne compliquer une maladie pré-existante : maladie de Hodgkin, leucémie, cancer, silicose, rhumatisme chronique.

La cryptococcose s'associerait à la maladie de Hodgkin dans 10 % des cas d'après LANGERON. Mais ce pourcentage semble un peu élevé (Ed. BLANC).

La cryptococcose s'est associée à d'autres maladies parasitaires ou infectieuses telles que :

- la candidose pulmonaire et cérébrale (cas rapporté par MOSBERG en 1951) ;
- la candidose buccale et vaginale (SMITH en 1960) ;
- la candidose pulmonaire (LÉOPOLD en 1953) ;
- l'histoplasmosse (MIDER et coll. en 1947) ;
- la Schistosomose hépatique grave (RODRIGUEZ et SIERRA en 1961) ;
- la Schistosomose Mansonii (BECKER en 1960) ;
- la Sarcoidose et le zona thoracique (LEE et coll. en 1959).

Généralités.

Le *Cryptococcus Neoformans* est une levure, blastosporée et anascosporée. Le genre *Cryptococcus* est caractérisé par l'absence de pseudo-mycellium et la présence d'une capsule.

Morphologie.

Dans les produits pathologiques ou le L. C. R. : le champignon se présente sous l'aspect de levures rondes de 2 à 10 μ de diamètre, parfois davantage, parfois bourgeonnantes et entourées de la capsule caractéristique. Cette capsule est d'épaisseur variable ; son diamètre peut être de 2 à 5 fois celui de la levure même. Cette capsule de nature polyosidique est très réfringente et difficilement teinte par les colorants normaux. On peut la mettre en évidence par des procédés optiques (fond noir ou contraste de phase) ou par le procédé de l'encre de Chine qui, colorant le fond de la préparation, laisse apparaître la capsule en négatif. On peut également la mettre en évidence par diverses techniques de coloration, en particulier par la technique de l'Acide périodique de Schiff qui colore en rouge les polysaccharides (coloration de Hotchkiss Mac Manus).

Sur coupe, les levures ne sont pas colorables par les divers colorants histologiques, mais par contre, la capsule est bien colorée par les colorants des polysaccharides. Les *Cryptococcus* apparaissent sous forme de levures rondes, bourgeonnant à l'intérieur de la capsule d'épaisseur variable, mais peuvent aussi apparaître déformés avec une face plane. La différenciation classique est celle des corps amyloïdes qui seuls se colorent intensément par l'iode.

Les parasites peuvent être libres au sein d'une faible réaction inflammatoire ou parfois se trouver à l'intérieur de macrophages.

Les Cultures.

Se font en général assez facilement sur gélose Sabouraud glucosée dans des limites assez larges de température de 20° à 37°C. L'optimum thermique, variable selon les souches, se situerait à 37°C.

Les primocultures sont obtenues en 48 heures mais parfois sont beaucoup plus lentes. Les colonies sont rondes, à surface brillante, parfois d'aspect muqueux. Elles sont

d'abord blanches, puis deviennent crème à orangé et même ôcre. Cette colonie est formée de levures arrondies de taille variable, bourgeonnant par un bourgeon unique. On n'observe pas de filamentation.

La capsule sur milieux de culture est en général absente : certains milieux (Sabouraud maltosé et surtout milieux à base d'extrait de cerveau) permettent de la mettre en évidence.

L'étude des caractères morphologiques est complétée par celle des propriétés physiologiques : le *Cryptococcus Neoformans* ne fermente aucun sucre, mais utilise le glucose, maltose, saccharose et galactose ; le lactose n'est pas utilisé. Il ne pousse pas sur milieux à l'actidione et hydrolyse l'urée avec apparition de carbonates d'ammonium.

Le pouvoir pathogène.

Le *Cryptococcus Neoformans* est pathogène pour le rat, la souris et le cobaye, la souris étant l'animal de choix.

Inoculée par voie intra-péritonéale avec une suspension de levures, la souris meurt en 3 à 4 semaines ; à l'autopsie, on note la présence de masses gélatineuses dans le mésentère, des ganglions abdominaux hypertrophiés et des lésions de divers viscères (cerveau en particulier) dans lesquelles on peut mettre en évidence la présence de *Cryptococcus*.

L'inoculation par voie intramusculaire à la souris et la ponction régulière du point d'inoculation permettent de suivre la multiplication de *Cryptococcus Neoformans* et l'apparition de la capsule.

Le pouvoir antigénique.

Le *Cryptococcus* ne présente aucun pouvoir antigénique. En effet (YOUNG - Thèse de Lyon 1963), DROUHET, SECRETAIN et AUBERT ont montré que la capsule est composée d'un polysaccharide visqueux formé d'acide glycuronique de Mannose et de xylose et à l'abri duquel les

levures se développent dans les tissus sans provoquer de réponse immunologique importante. Ce polyoside capsulaire provoque une inhibition complète de l'action phagocytaire des neutrophiles sur les *Cryptococcus*. L'absence des anticorps constatée dans la plupart des cas de cryptococcoses peut donc s'expliquer par la présence et la persistance de quantités énormes de polysaccharides de *Cryptococcus Neoformans* dans le corps du malade, ce qui occasionne une « paralysie immunologique ».

De leur côté, ASCHNER et Collaborateurs ont montré la présence, dans les Cultures de *Cryptococcus* d'une amy-lase extra-cellulaire qui n'est pas non plus antigénique.

Diagnostic de la Cryptococcose.

La cryptococcose peut se présenter sous plusieurs aspects, tant elle possède un polymorphisme clinique varié.

Elle peut atteindre tous les organes sauf peut-être le cœur, les organes génitaux et la vessie (aucun cas d'atteinte cardiaque, vésicale et génitale n'est encore signalé).

Le plus souvent, il s'agit d'une méningo-encéphalite diffuse aiguë ou sub-aiguë, d'une atteinte pulmonaire, cutanée et osseuse. Dans la septicémie à cryptocoques, tous les autres organes sont atteints.

Le diagnostic de certitude ne peut être que biologique. La découverte de *Cryptococcus Neoformans* est le seul argument sans réplique permettant de parler de cryptococcose.

Le prélèvement se fera à partir du pus, de la ponction-biopsie et du liquide céphalo-rachidien.

Diverses colorations permettent de mettre en évidence le *Cryptococcus Neoformans* à l'examen direct : ce sont P.A.S. (acide périodique de Schiff), Hémotoxyline, Mac Manus, Muci Carmin, Safran, Grیدهley, encre de Chine.

L'examen direct est d'un apport important pour l'établissement du diagnostic de cryptococcose. Tout en permettant l'identification de *Cryptococcus*, il sert à faire le diagnostic différentiel avec d'autres éléments. En effet, dans certaines préparations de lésions granulomateuses,

le *Cryptococcus* se présente sous forme non capsulée et ressemble à l'*Histoplasma capsulatum* ou aux *Blastomyces dermatitidis*.

Le *Cryptococcus* en se colorant très fortement au Muci-Carmin se distingue facilement de l'*Histoplasma* qui ne se colore pas du tout au Muci-Carmin et des *Blastomyces dermatitidis* qui se colorent à peine.

La culture sur milieux de Sabouraud est un autre moyen d'identification du champignon. Au microscope, on voit des bourgeons mais jamais de mycélium, ni de pseudo-mycélium vrai.

Le pouvoir pathogène de cryptocoque par inoculation à la souris, et ses caractères biologiques (Auxanogramme et Zymogramme) complètent les moyens de son identification et de sa différenciation avec les autres champignons non pathogènes.

NOTRE OBSERVATION

Elle vient du Service du Professeur L. REVOL. Elle est d'interprétation difficile. Il s'agit de la découverte post-mortem de toxoplasmes abondants et de quelques Cryptococcus Neoformans dans le foie d'une femme traitée depuis 16 mois pour une hépato-splénomégalie fébrile considérée comme tuberculeuse sans preuve formelle.

Observation.

M^{me} Per... Marie, est vue pour la première fois le 16 mai 1961 à l'âge de 47 ans pour une hépato-splénomégalie fébrile.

Originaire de Sallanche (Hte-Savoie), région qu'elle n'a jamais quittée, elle a eu trois enfants, dont l'un est mort jeune ; elle a été soignée en 1940 pour une tuberculose pulmonaire droite, traitée par un pneumo-thorax entretenu jusqu'en 1943, et parfaitement guérie depuis lors.

L'affection actuelle semble avoir débuté peu à peu à l'automne 1960 par une fatigue générale et quelques troubles digestifs ; fin Avril 61, se déclare une fièvre à 38° - 38°9, à l'occasion de laquelle le Docteur SOCQUET, de Megève, découvre une grosse rate et un gros foie, dont la nature n'est pas expliquée par l'examen hématologique ; la vitesse de sédimentation est de : 10 mm. après 1 heure - 28 mm. après deux heures ; la malade est envoyée à Lyon.

A l'examen le 16 mai 1961 :

L'état général est satisfaisant, la température n'atteint pas 38°. Il existe une grosse rate d'un travers de main, dure, douloureuse, et un très gros foie débordant également d'un travers de main le rebord costal, peu douloureux. Il n'y a aucun ganglion.

La radiographie thoracique montre : de nombreuses calcifications hilaires et péri-hilaires bilatérales et des cicatrices fibreuses du sommet droit.

Des radiographies œsophagiennes et gastriques pratiquées en raison des troubles digestifs montrent une hernie hiatale discrète, et font discuter l'existence de quelques varices œsophagiennes, à vrai dire peu probables.

Le bilan humoral montre une vitesse de sédimentation accélérée : 27 % en une heure, une légère hypoprothrombinémie : 71 % et une glycosurie minime à 1,69 g. par 24 heures, avec glycémie normale à 0,91 ; l'électrophorèse révèle une légère élévation des alpha 2 globulines.

Au point de vue hématologique, on trouve une anémie modérée (3.600.000 G. R.), mais nettement *hypochrome* (Hémoglobine 60 %) (V. G. 0,83) avec leucocytose normale à 5.400 et formule sensiblement normale (P. N. 73 %, P. E. 4 %, P. B. 1 %, lymphocytes : 6 %, moyens mono : 5 %, monocytes : 10 %).

Le myélogramme : très riche, présente une formule peu modifiée, avec pseudo-granulocytes (31 % de neutro) ; mais une légère éosinophilie (7,5 %) et surtout une petite réaction lymphoïde (23 %) et histioplasmocytaire ; on se demande si cet aspect n'annonce pas une myélosclérose.

Une ponction de rate révèle une infiltration histio-monocytaire importante, et quelques *cellules épithélioïdes*, qui jointes aux antécédents tuberculeux, font évoquer une *origine tuberculeuse à cette hépato-splénomégalie*.

Une Laparoscopie le 23 mai 1961 (Docteur BEL).

- Enorme hépato-splénomégalie.
- Le foie est de teinte congestive, sa surface lisse faite de la conjonction de bigarrures blanc et rouge.

Au palper, foie ferme, plutôt mou, indolore, profond sillon inter-lobaire.

Il a été vu à la face antérieure du lobe droit deux petites granulations blanchâtres.

- La rate est énorme, de coloration rouge vif, un peu bosselée. On note sur toute sa surface et en particulier sur sa face interne une multitude de granulations blanchâtres de la taille d'une tête d'épingle en verre ressemblant tout-à-fait à une tête de furoncle (et comparable aux deux granulations notées sur le foie).
- Il existe un tout petit peu d'ascite, mais hémorragique.
- Pas de dilatation des vaisseaux de la paroi, ni du ligament rond. Pas de signe d'hypertension portale.
- Il n'a pas été vu de granulations sur le péritoine, ni de voiles adhérentiels.
- Dilatation du colon, surtout à droite.

En conclusion : Hépatosplénomégalie très volumineuse avec petite lame d'ascite hémorragique. Les granulations vues sur la rate et le foie évoquent fortement la bacillose.

Il n'a pas été pratiqué de ponction biopsie du foie en raison de la présence d'une tâche ecchymotique au niveau de l'ombilic et de la présence de liquide hémorragique ascitique.

On commence un traitement avec *Streptomycine* (1 puis 2 grs par jour), *Isoniazide* (300 mgrs), d'autant que la fièvre est montée, accompagnée souvent de frissons. Après 18 jours de ce traitement (32 grs de *Streptomycine*), la fièvre est à peine atténuée, et quelques frissons persistent; on ajoute alors 20 mgrs, ramenés à 15 mgrs de *Prédnisone*, et une injection I. V. tous les deux jours de P.A.S. : 7,50 grs puis 15 grs ; très rapidement alors, la température se normalise, l'appétit revient, la rate et le foie diminuent un peu, la V. S. tombe à 10 %, et la malade repart chez elle le 24 juin, considérablement améliorée, avec un traitement comportant : *Streptomycine* (1 gr. tous les deux jours) - P. A. S. (tous les deux jours) - *Isoniazide* et *Prednisone* (25 mgrs).

Elle est revue deux mois plus tard (le 17 août), elle a dû arrêter le P. A. S. mal supporté, elle n'a cependant toujours pas de fièvre, et repris deux kilos ; on trouve une rate de trois travers de doigt, et un foie de deux travers

de doigt, donc nettement diminués ; la V.S. est 14 % ; l'examen hématologique est tout à fait normal :

G. R.	4.310.000	P. E.	3 %
G. B.	4.500	L.	7 %
H. G.	86 %	M. N.	4 %
Plaquettes	196.000	M.	6 %
P. N.	80 %		

L'électrophorèse est normale.

Malgré quelques vertiges, on lui fait continuer la Strepto (1 gr. tous les deux jours), l'Isoniazide (300 mgrs), la Prednisone (10, puis 5 mgrs).

Deux mois plus tard (le 19 octobre 1962), elle va de mieux en mieux, a encore pris 2 kilos, mais *le foie et la rate demeurent hypertrophiés*, respectivement à deux et trois travers de doigt ; on fait arrêter la Strepto dont elle a reçu en tout 135 mgrs et la Prednisone, mais on fait continuer l'Isoniazide, et on conseille à la malade d'envisager une splénectomie, pour cette rate tuberculeuse incomplètement guérie.

En novembre 1961, la malade aurait présenté en Savoie, une poussée de fièvre à 40°, attribuée à une pleurite, et guérie par 5 grs de Strepto. .

Fin janvier 1962, la fièvre reprend à 38°, 40°, de type nettement inverse, avec quelques frissons.

Le 10 février 1962, on revoit la malade avec une température à 39°, une rate *de nouveau très grosse* (4 à 5 travers de doigt) responsable probable de douleurs thoraciques gauches, et une *hépatomégalie* également douloureuse de 3 à 4 travers de doigt. L'examen clinique et radiologique du thorax ne montre rien de nouveau.

Au point de vue hématologique, on trouve *une anémie* à 2.700.000 normochrome avec leucopénie à 3.600, polynucléose relative à 86 %, thrombopénie modérée (120.000).

Un nouveau myélogramme montre : une réaction érythroblastique importante à 59 % et surtout de nombreux noyaux réticulaires en général altérés.

Un nouveau splénogramme, riche, compte de nombreux éléments réticulaires, souvent de grande taille, parfois d'aspect un peu épithélioïde.

Le produit de ponction splénique est assez abondant pour permettre une recherche de B. K. qui est négative à l'examen direct.

La culture sur milieux de Lœwenstein restant également négative.

Cependant la malade un peu améliorée par une transfusion, reste hautement fébrile, avec température inverse et frissons, malgré l'Isoniazide et la reprise de 1 puis 2 grs de Strepto, associée à 30 mgrs de Prednisone ; on se décide le 18 février à faire de l'hydrocortisone I. V. (150 mgrs par jour) qui fait tomber la fièvre et améliore l'état général et hépato-splénique : entre temps, *une cuti-réaction* et une *intra-dermo à la tuberculine* pratiquées pour la première fois depuis 1960 sont négatives, mais ceci sous Cortisone.

Le 5 mars 1962, la malade repart chez elle apyrétique avec toujours de l'Isoniazide, 60 mgrs d'Hydrocortisone, et une association Pénicilline (I. M.) Strepto (1 gr.).

Le 11 mars, elle présente *une baisse brutale de la vision* de l'œil gauche liée à une lésion infiltrative, qui sera interprétée quelques jours plus tard (Dr. CHAUVIRE) comme une *choroïdite maculaire*, dont la nature tuberculeuse est possible.

Cependant, l'état s'aggrave, la rate devient douloureuse, et la malade revient à Lyon le 25 mars, avec un peu d'ascite. Devant l'échec des traitements anti-tuberculeux pratiqués jusqu'à là, le Professeur BRUN est consulté : malgré l'I. D. négative qui est interprétée comme liée à une anergie par Corticothérapie, il pense que le diagnostic de tuberculose reste le plus probable ; on décide d'arrêter la Corticothérapie, et on essaye successivement Ethionamide (Trécator) puis Kanamycine : les deux médicaments sont mal supportés, la température remonte, le foie et la rate augmentent de volume, tandis que la leucopénie (2.200 puis 1.450) et la thrombopénie 104.000 s'accroissent.

A partir du 16 avril, la situation s'aggrave rapidement, la température oscille autour de 39° malgré la reprise de la Corticothérapie I. V. (80 puis 160 grs de Solumédrol) ; des phénomènes *encéphalo-méningés*, avec céphalées, nausées, vomissements et somnolence se déclarent, avec d'ailleurs un L. C. R. normal (Alb. : 0,27 % - Sucre : 0,41 % - Cytologie : 2 éléments par mm³) de l'ictère apparaît, l'hypo-prothrombinémie à 39 %, hyperbilirubinémie surtout directe et tests d'hémolyse négatifs. A l'électrophorèse, les protéines (52 grs) et les gamma globulines s'effondrent (8 %) et finalement la malade meurt en coma hépatique le 25 avril 1962.

Elle est ramenée immédiatement en Savoie par sa famille, mais on a cependant le temps de faire dès après sa mort *une ponction biopsie* du foie dont les résultats font tout l'intérêt de cette observation et permettent d'en modifier rétrospectivement le diagnostic.

Examen du foie post-mortem :

1° Les frottis :

Pratiqués avec des fragments de foie montrent : à la coloration de May Grünewald Giemsa (Professeurs GARIN et MOREL)

- a) de très nombreux toxoplasmes libres ou intra-cellulaires dont la morphologie en tranche d'orange est typique et dont un grand nombre sont en état de division par fission longitudinale ;
- b) de rares éléments arrondis et de type levuriforme qui doivent être considérés comme des *Cryptococcus Neoformans*.

2° Les coupes de foie montrent :

Sur le plan anatomo-pathologique (Dr. PALIARD), pas de trace de cirrhose, mais *stéatose importante* (60 % des cellules), surtout dans les zones périphériques des lobules ; il existe une distorsion des travées avec œdème, mais qui peut être simplement liée à des lésions de fixation ; aucune trace d'inflammation spécifique, notamment de tuberculose.

Au point de vue parasitologique, le Docteur PALIARD après avoir pris connaissance des frottis, retrouve surtout au niveau des zones œdématisées avec nécrose cellulaire, des petits éléments sphériques plus petits que les lymphocytes groupés par deux ou trois, ou par amas un peu plus importants, pouvant correspondre à des parasites. En fait, le Professeur GARIN confirme sur coupe la présence des deux types de parasites :

- a) sur quelques fragments colorés à l'hématéine éosine existent quelques granulations inflammatoires, avec de nombreux éléments arrondis ou ovalaires à l'intérieur des cellules du type endothélial, rappelant la forme, la situation et la taille du toxoplasme ;
- b) sur un seul fragment coloré au Mac Manus sont retrouvés des éléments levuriformes encapsulés, ayant la morphologie et la coloration du *Cryptococcus Neoformans*, éléments libres ou intra-cellulaires dans les cellules de type endothélial.

3° *L'inoculation au cobaye* (Docteur VIALIER-REYNARD)
d'un fragment de foie donne le résultat suivant : le cobaye est mort, et sa vérification montre l'absence de tuberculose, mais une lésion au point d'inoculation dont le pus, cultivé sur milieu de Sabouraud a permis la pousse et l'isolement d'une levure qui a été reconnue par le Professeur COUDERT comme *Cryptococcus Neoformans*.

En somme, la biopsie du foie pratiquée post-mortem, permet :

— d'une part, de confirmer les résultats négatifs des cuti et I. D. réaction et d'une culture de tissu splénique, c'est-à-dire *l'absence de tuberculose* ;

— d'autre part, affirmer la présence, aussi bien sur frottis que sur coupe de deux parasites :

— des Toxoplasmes en grande quantité,

— des *Cryptococcus Neoformans*, retrouvés chez le cobaye inoculé.

Comment interpréter alors l'histoire de la malade ?

Interprétation.

Il y a abondance de « biens » d'où difficulté manifeste.

1° Le plus logique est de considérer que cette femme a bien été atteinte d'une tuberculose pulmonaire, puis hépatosplénique, en grande partie améliorée par l'association des anti-bacillaires et de la Cortisone, la Corticothérapie jouant le rôle principal.

Mais à l'occasion de ce traitement au long cours surtout cortisonique, sont survenues des surinfections parasitaires :

— par une levure « *Cryptococcus Neoformans* »,

— par un sporozoaire le « *Toxoplasme* »

qui se sont cliniquement manifestées à partir du mois de février 1962, sans qu'il soit possible de reconnaître exactement ce qui revient à l'un ou à l'autre germe dans l'épisode terminal, les deux germes étant également responsables.

La contamination pourrait avoir comme point de départ :

— une source endogène pour le « *Cryptococcus Neoformans* »,

— une source alimentaire : viande saignante à l'occasion d'un régime de suralimentation classique dans la bacilliose, pour le *Toxoplasme*.

2° *La deuxième explication possible :*

A) *Cette femme n'a jamais été atteinte de bacilliose :*

De l'affection pulmonaire datant de 1940, nous n'avons aucune preuve bactériologique. Et tous les examens pratiqués à l'occasion de l'épisode observé entre 1961 et 1962 sont incapables de prouver la bacilliose, ceci malgré :

— deux ponctions de rate,

— une ponction du L. C. R.,

— enfin le fragment de foie prélevé au moment de la mort.

Ni les cultures, ni les inoculations au cobaye, n'ont permis d'isoler le B. K. Enfin, la cuti et l'I. D. réaction à la tuberculine sous traitement à la Cortisone sont négatives.

B) Et dès le début de l'affection, il s'est agi :

a) *Soit une atteinte toxoplasmique*
groupant :

1° *Une atteinte pulmonaire* : dans ce cas, l'affection pulmonaire de 1940 est une toxoplasmose pulmonaire signée par la miliaire calcifiée, calcifications hilaires et péri-hilaires bilatérales et des cicatrices fibreuses du sommet droit ; ce serait alors le deuxième cas de toxoplasmose pulmonaire rapporté dans la littérature française, le premier cas étant rapporté en 1953 par notre Maître, le Professeur GARIN dans sa thèse ; il s'était agi de M. DONJ..., 38 ans qui avait présenté des épisodes pulmonaires fébriles à l'âge de 22 ans et de 36 ans. La radiographie et la radioscopie avaient montré une image de miliaire calcifiée, image évoquant avant tout, les processus cicatriciels réalisés par les mycoses ; les examens de Laboratoire n'avaient jamais mis en évidence de tuberculose ; la sérologie toxoplasmique a été positive.

2° *Une réticulite toxoplasmique*

Avec :

- un *gros foie* et une *grosse rate* douloureux, avec épisode fébrile, frissons et céphalées ;
- *des granulations hépatiques et spléniques* non observées sur le péritoine ;
- *des plaques de stéatose* importante sans cirrhose, dans les zones périphériques des lobules. Ceci rappelle les lésions histologiques du foie observées et signalées par MM. POTTON et GARIN dans leurs travaux sur le traitement de la Toxoplasmose expérimentale de la souris par la Sulfone-Mère ;

- *un frottis de rate* avec cellules réticulaires et quelques cellules épithélioïdes ;
- Ictère et coma hépatique.

3° Une *encéphalite terminale* avec *choroïdite maculaire* gauche.

La preuve biologique est apportée par l'examen direct de la biopsie hépatique qui a montré des toxoplasmes en grand nombre.

Mais malheureusement, il n'y a pas eu de contrôle sérologique.

Dans cette hypothèse, la Cryptococcose reste dans l'ombre.

b) *Soit une atteinte Cryptococcique* groupant :

- 1° *L'épisode pulmonaire* de 1940 ne semble pas en faveur de la Cryptococcose. En principe, la guérison, qui n'est pas exceptionnelle (Ed. BLANC, Thèse Lyon 1954) ne s'accompagne pas de calcifications séquelaires, à la différence des autres mycoses (l'histoplasmosse par exemple).
- 2° Mais par contre, *la localisation hépato-splénique* peut lui être rapportée, avec :
 - splénomégalie habituelle, due à la cryptococcose à manifestation neurologique ;
 - hépatomégalie avec taches blanchâtres, découverte de *Cryptococcus Neoformans* in situ, et l'inoculation au cobaye a permis l'isolement d'une souche ;
 - ictère terminal, aussi signalé dans l'observation de DROUHET, MARTIN, BRUMPT et DEBRAY (1961).
- 3° *L'hémogramme* est en faveur de la Cryptococcose :
 - anémie hypochrome, leucopénie et thrombocytopénie qui traduisent probablement un phénomène d'hypersplénisme.

4° *L'épisode encéphalitique* même avec un L.C.R. normal et la choroïdite maculaire pourront être dus au *Cryptococcus Neoformans*. Dans cette hypothèse, la toxoplasmose reste dans l'ombre et ne serait qu'une découverte d'autopsie.

c) Enfin, *il pourrait s'agir d'une erreur d'interprétation.*

Puisque nous manquons d'information et surtout que nous n'avons pas pu continuer les investigations d'identification de Toxoplasmes, et que la sérologie toxoplasmique n'a pas eu lieu, il paraîtrait logique de penser qu'il ne s'agit que d'une infection à *Cryptococcus Neoformans*, sans présence de Toxoplasmes. Il y aurait eu alors erreur d'interprétation des éléments sur les coupes et les frottis.

Tous les éléments observés seraient des *Cryptococcus Neoformans* à aspect polymorphe.

La Cryptococcose présenterait une symptomatologie clinique dont une bonne part lui est inhabituelle : (atteinte uniquement hépato-splénique, miliaire pulmonaire calcifiée, myélogramme et splénogramme sans éléments levuriformes, granulations blanchâtres au niveau du foie, de la rate, L.C.R. normal, coma hépatique, etc...)

Mais en fait, cette erreur d'interprétation est très improbable, car sur un même prélèvement, les *Cryptococcus Neoformans* ont habituellement une même morphologie et que par ailleurs, l'examen parasitologique de cette ponction biopsie du foie a fait l'objet d'une observation et d'une critique minutieuses par nos Maîtres : Professeurs COUDERT et GARIN.

En conclusion,

On peut donc affirmer que sur les coupes et sur les frottis, il est possible de retrouver deux éléments parasitaires différents en grand nombre des Toxoplasmes et en petit nombre des *Cryptococcus Neoformans*.

Ces deux germes, dont l'un est un sporozoaire, le toxoplasme et l'autre une levure, le *Cryptococcus Neoformans* sont donc associés, sans qu'il soit possible de dire si dans ce cas, la Cryptococcose viscérale a évolué de façon plus lente, tandis que la toxoplasmose hépato-splénique aurait été d'évolution plus aiguë et fatale.

Intérêt.

Ainsi cette observation est intéressante à un double point de vue.

1° du point de vue pratique :

Devant toute affection ou infection traînante, il ne faut pas hésiter à faire un prélèvement et à tenter d'isoler un ou plusieurs germes dans différentes directions :

— virus - bactérie - protozoaire - mycose, etc.. etc...

Dans un petit nombre de cas, le résultat de Laboratoire pourra probablement être suffisamment précoce pour qu'une thérapeutique soit instituée à temps. Et ceci dans le but d'arriver à sauver ou à prolonger la vie de certains malades condamnés à plus ou moins brève échéance.

2° du point de vue théorique :

Les maladies à deux germes se présentent en général sous l'aspect d'un seul germe prédominant.

En parasitologie, l'exemple le plus typique est celui de la dysenterie amibienne où l'action pathogène d'*Entamoeba dysentérique* est liée à la virulence de la flore microbienne intestinale ; c'est dire que la présence de microbes bactériens excite l'amibe à manifester son pouvoir pathogène.

En matière de virologie, c'est le cas des laryngites suffocantes très probablement dues à des virus du type Rhino-Virus, ou à des entéro-virus, qui semblent favoriser

la surinfection par le staphylocoque doré ; ou bien c'est le cas d'association de deux virus comme l'a montré expérimentalement DALLSDORFF chez le souriceau où le virus Coxackie exalte le pouvoir pathogène d'un virus poliomyélitique.

Il s'agirait donc d'une loi plus générale en matière de maladies infectieuses où l'on voit un germe bactérien renforcer le pouvoir pathogène d'un virus ou d'un parasite.

Dans notre cas, ce sont deux parasites qui se sont associés : une levure et un sporozoaire ; cette loi où les germes viennent se compléter plutôt que de s'opposer selon le concept habituel qui veut que le germe fasse le vide autour de lui, montre qu'à côté des antagonismes, des interférences et des compétitions entre germes, il y a aussi très probablement la place dans de rares cas pour une action synergique chez des hôtes particuliers à moyens de défense affaiblis.

CONCLUSIONS

1° Notre observation rapporte le cas d'une hépato-splénomégalie fébrile qui a été considérée comme tuberculeuse sur la foi de la ponction de rate et de la présence de granulations blanchâtres hépato-spléniques visibles par laparoscopie. Améliorée pendant plusieurs mois par un traitement anti-bacillaire, elle récidive et devient rebelle à tout traitement anti-bacillaire et corticoïde. La malade meurt 16 mois après le début de l'affection avec ictère et tableau encéphalitique.

Des ponctions biopsies du foie et de la rate pratiquées de suite après la mort montrent des toxoplasmes abondants et quelques *Cryptococcus Neoformans*.

2° L'étude de ce cas nous a permis de montrer que le diagnostic de Toxoplasmose, grâce au seul examen microscopique, quoique difficile, est possible. Le toxoplasme étant polymorphe, il est important de le distinguer des organismes apparemment identiques.

3° L'existence d'une Cryptococcose a été affirmée par la découverte de *Cryptococcus Neoformans* et par l'inoculation au cobaye qui a permis l'isolement d'une souche.

4° Après étude critique de notre observation, nous affirmons la coexistence de Toxoplasmose et de Cryptococcose chez notre malade. Et à cette occasion, nous avons recherché d'autres cas d'association parasitaire dans la littérature.

Vu : *Le Doyen*,
J. F. CIER.

Vu : *Le Président de la Thèse*,
Pr COUDERT.

Vu et permis d'imprimer :
Lyon, le 11 Juin 1964.

LE RECTEUR, PRÉSIDENT DU CONSEIL DE L'UNIVERSITÉ,
P. LOUIS.

BIBLIOGRAPHIES

I

- ABOLO (P.). — La Toxoplasmose ganglionnaire (A propos de 25 observations recueillies dans les Hospices Civils de Lyon). *Thèse Lyon*, 1961, Bosc, édit.
- ANSARI, MINOU. — Présence de Toxoplasmes dans des frottis de conjonctive palpébrale humaine. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1948, 41, 463-464.
- BAMATTER (F.). — 1950. Deux maladies infectieuses à transmission diaplacentaire et leur effet sur le système nerveux central (Toxoplasmose et embryopathie rubéoleuse). *Schweiz. Arch. f. Neurol.*, 65, 384-390.
- 1952. La Toxoplasmose. Etat actuel de nos connaissances sur l'infection toxoplasmique chez l'homme et dans le règne animal. *Med. and. Hyg.*, 10, 228, 419 only.
- BAMATTER (Babaiantz). — Aspects radiologiques de la Toxoplasmose et de l'Histoplasmose. *J. Radiol. et Electrol.*, 1950, 31, 423-424.
- BERGOUIGNAN (M.). — Toxoplasmose et Histoplasmose. *J. Médical. Bordeaux*, 1949, 126, 66-72.
- BEVERLEY (J. K. A.) et BEATTIE. — Human toxoplasma infection.
- CATIE (I. A. B.). — Toxoplasma adénipathy in a child with. Isolation of the parasit. *Lancet*, 1954, 6829, 115.
- CATHIE (I. R. B.) et CECIL (G. W.). — Sarcospories and Toxoplasma serology an investigation of their alleged Cross-reaction. *Lancet*, 1957, 20, 816-818.
- CATHIE (I. A. B.) et DUDGEON (S. A.). — The laboratory diagnosis of Toxoplasmosis. *J. Clin. Path.*, 1949, 2, 259-265.
- COUDERT (J.) et GARIN (J. P.). — La toxoplasmose acquise de l'Homme. *Rev. Lyon Méd.*, N° spécial, 1957, 494.
- COUVREUR (J.). — Aspects actuels de la Toxoplasmose congénitale à propos de 300 cas. *Revue Hyg. et Méd. Sociale*, 1962, 10, 194, 187-200.
- COUVREUR (J.) et DESMONTS (G.). — Toxoplasmose acquise et mononucléose infectieuse. Diagnostic différentiel et fréquence respective. *Nouv. Rev. franç. Hémat.*, mars-avril 1961, 1, n° 2, 345-349.
- DACHY (A.). — Maladie des inclusions cytomégaliqes et Toxoplasmose. *Bruxelles Médical*, 1960, 40, 1228-1237.

- DEBEAUX (P.). — Contribution à l'étude des réticulites ganglionnaires bénignes (Mononucléose infectieuse, Toxoplasmose lympho-réticulose bénigne d'inoculation). *Thèse Lyon*, 1963.
- DESMONTS (G.). — Epidémiologie de la Toxoplasmose. *Revue d'Hygiène et de Méd. Sociale*, 1962, 10, 201-217.
- DESMONTS (G.). — Diagnostic sérologique de la Toxoplasmose. *Path. Biol.*, 1960, 8, 109-125.
- DIAMANT, BERGER. — Appendite et Toxoplasmose. *Bull. Mém. Soc. Chir. Paris*, 1955, 45, 56-62.
- DESMONTS (G.). — Sérologie de la Toxoplasmose. *Ann. Biol. Clin.*, 1961, 19, 13-29.
- EDITORIAL. — Histoplasmosis y toxoplasmosis. *Revista española de pediatría*, 1950, 6, 962-964.
- FAURE (P.). — La Toxoplasmose humaine. Epidémiologie, enquête sérologique. *Thèse Lyon*, 1953 (Bosc, édit.), 152.
- FIGHERER (A.). — Mononucléose infectieuse et Toxoplasmose. *Rev. Path. Gen.*, 1955, 1022-1030.
- FISCHER (G.). — Zur differential diagnose der Kombination Frunhkindlicher Tiberkulose und connataler Toxoplasmose (Zugleich ein Beitrag Guillain-Barré Syndrom im Sänglingslter). *Kinderärztl. Praxis*, 1955, 23, 495-497.
- FRANÇOIS (J.). — La Toxoplasmose et ses manifestations oculaires. Masson Edit., Paris, 1963.
- FRENKEL (J.K.). — Review of organisms resembling toxoplasma. Human toxoplasmosis. The VIII^e International Congress of Paediatrics, Copenhagen, 1956, 201-204.
- GARCIA (E. Y.). — Toxoplasmosis and sparganosis in native Filipinos : clinical reports. *J. Philippine méd. Ass.*, 1950, 26, 225-230.
- GARD (S.) et MAGNUSSEN (J. H.). — A glandular form of Toxoplasmosis in connection with Prénancy. *Acta. Med. Scandinavia*, 1951, 141, 59-64. — *Svenska Läkartidn*, 1950, 47, p. 2141-3148.
- GARIN (J. P.). — Etude du Toxoplasme et de la Toxoplasmose humaine acquise. *Thèse de Lyon*, 1953.
- GARIN (J. P.). — Contribution à l'étude de la Toxoplasmose humaine acquise. Communication au XIII^e Congrès International de Pédiatrie, Copenhagen, 22-27 juillet 1956.
- GARIN (J. P.). — Formes cliniques, diagnostic et traitement de la Toxoplasmose humaine. *J. Méd. Lyon*, 1957, 891, 155.
- GARIN (J. P.) et POTTON (M. F.). — Lésions hépatiques de la Toxoplasmose expérimentale de la souris. Forme aiguë mortelle et forme chronique traitée par la Sulfone-Mère. *Revue Int. Hépat.*, 1954, N^o 4-5, 4.

- GARIN (J. P.). — La Toxoplasmose humaine. Synthèses cliniques N° 11. *Supplément des Monographies médicales et scientifiques*, Décembre 1959, n° 83 (Dr. J. GARNIER).
- GARIN (J. P.). — Toxoplasme et Toxoplasmose, dans ses Titres et Travaux scientifiques 1958.
- GARIN (J.). — Les méthodes de Laboratoire appliquées au diagnostic de la Toxoplasmose humaine. *Revue d'Hygiène et de Médecine Sociale*, 1962, Tome 10, N° 3, 218-248.
- GARRAHAN (J. P.). — Histoplasmosis y Toxoplasmosis. *Pediatr. Amer.*, 1951, 9, 106-208.
- GIROUD, GRJEBINE. — Fièvres exanthématiques au Moyen Congo et Toxoplasmose. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1951, T, 44, p. 54-57.
- GIROUD, LE GAC, GAILLARD. — La Toxoplasmose, maladie de l'adulte existe, soit comme une affection fébrile, soit comme une affection exanthématique de type boutonneux. L'inoculation des Toxoplasmes le prouve. *Bull. Soc. Path.*, 1953, N° 46, p. 318-323.
- HARRISSON (R. J.), BROOMFIELD (B. E.) et KIPPAX (P. W.). — Toxoplasmose avec lymphadénite récidivante. *Lancet*, 2 fév. 1963, n° 7275, 247-249.
- JEUNE, EUZEBY (J.), VIALTELM, CARRON (R.), FOURNIER (P.). — Toxoplasmose humaine à forme ganglionnaire survenue chez trois frères et simulant une maladie des griffes de chat. *Lyon Méd.*, 1959, Avril, n° 16, p. 699-705.
- HEGNER (R.) et WOLFSON (F.). — Toxoplasma Like Parasitism in Canaries injected with plasmodium. *Amer. J. Hyg.*, 1938, 27, 212-220.
- Association Plasmodium and Toxoplasma Like parasitism in birds. *Amer. J. Hyg.*, 1938, 28, 437-454.
- HEMSATH (F. A.) et PINKERTON (H.). — Disseminated cytomegalic inclusion disease and disseminated toxoplasmosis in the adult with myeloid metaplasia ; report of a case. *Amer. J. Clin. Path.*, 1956, 26, 36-41.
- JIROVEC (O.), JIRA (J.) und SINNECKER (H.). — Über Fehlschlüsse in der mikroskopischen Toxoplasmose diagnostik. *Das Medizinische Bild*. Jg. 5, H. 2, 1962.
- KETTLER (L. H.). — Kongenitale Toxoplasmose und Erythroblastose. *Zbl. Path.*, 1954, 91, 92-102.
- LEVADITI (J.), VALLÉE (A.), BORRADEL (G.) et RECLARD (P.). — Constatación fortuite chez deux chiens de la coexistence d'une toxoplasmose pulmonaire et d'une pneumopathie à virus. *Bull. Acad. Vet. France*, 1959, 32, 235-241.

- MEIRA (J. A.), NETO (V. A.), MOBREGA (P.) et TRAPP (E. E.).
— Résultats des réactions sérologiques pour le diagnostic de la toxoplasmose effectuées avec du sérum de malade contenant des protozoaires. *Hospital*, mai 1959, 55, n° 5, 641-648.
- MICHALZICK (K.). — Le trichomonas vaginalis et les séro-réactions positives pour la toxoplasmose. *Deutsche med. Wschr.*, 27 fév. 1953, 78, n° 9, 307, 2 fig.
- MULLER (H. K.). — Toxoplasmose und Méningitis tuberculosa. *Kinderärztl Praxis.*, 1956, 24, 246-250.
- NICOLAU, KOPCIEWSKA. — Infection expérimentale des petits oiseaux avec le *Toxoplasma canis*. *C. R. Soc. Biol.*, Paris 1935, 119-976.
- Toxoplasmose spontanée du chien. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1935, 28, 490-498.
- Toxoplasmose spontanée du chimpanzé. *C. R. Soc. Biol.* Paris, 1938, 129, 179-181.
- NICOLAU (S.) et KOPCIEWSKA (L.). — La mégamononucléose sanguine dans l'infection toxoplasmose expérimentale. *C. R. Soc. Biol.*, Paris, 1937, 126, 881-884.
- PAUFIQUE (L.), BONAMOUR (G.) et GARIN (J. P.). — Toxoplasmose oculaire acquise et choréïdite juxta-papillaire gauche. Communication au 1^{er} Congrès de la Sté Latine d'Ophtalmologie, 10-13 juin 1953, Rome.
- PERRIN (M.) et GARIN (J. P.). — La toxoplasmose pulmonaire. Faits expérimentaux et cliniques. *Presse Méd.*, 1960, 52, 1994-1997.
- REMINGTON (J. S.), BARNET (C. G.), MEIKEL (M.) et LUNDE (M. N.). Toxoplasmose et mononucléose infectieuse. *Arch. of Int. Med.*, nov. 1962, 110, n° 5, 744-753.
- RILEY (I. D.) et ARNEIL (G. C.). — Toxoplasmose compliquée par la varicelle et la variole. *Lancet*, 18 nov. 1950, 259, n° 6638, 564-565, 1 fig.
- REVOL, GARIN, DEBEAUX, MOREL, BATTISTI (M^{lle}) et GENTILHOMME (M^{me} O.). — Toxoplasmose ganglionnaire acquise et Mononucléose infectieuse, dans le *Journal de Méd. de Lyon* N° 1054 du 5 mai 1964.
- SIIM (J. C.). — Studies on acquired Toxoplasmosis (V). Infection Mononucléosis followed later his Toxoplasmosis in a 21 years old woman. *Acta Med. Venez. Suppl. Stockn.*, 1952, 29, 323-331.
- SÉDAILLIAN, GARIN, FAURE. — Toxoplasmose humaine acquise. Angine, aphtose, et porte d'entrée bucco-pharyngée. *Presse Médicale*, 1954, 62, 850-852.

- SKIPPER, BEVERLEY, BEATTIE. — Acquired Toxoplasmosis with a report of 2 cases simulating glandular fever and one possible case resembling Typhus. *Lancet.*, Fév., 1954, 6, 287.
- UNDENSTOCK (R.) et RAYMOND (J.). — Toxoplasmose acquise de l'enfant et syndrome d'adénite mésentérique aiguë. *Arch. franç. Pédiatrie*, 1959, 16, 931-934.
- VALKE (J.). — Icterische vorum van congenitale Toxoplasmos en Ziechte der induitselli chamen. *Belg. Tijdschr. v. Geneesk.*, 1959, 15, 485-493.
- VERMEIL (C.) et MAURIN (J.). — Toxoplasmose expérimentale et chorio-méningite lymphocytaire chez la souris. *Ann. Parasit.*, 1953, 28, n° 1-2, 5-13.
- VERMEIL (C.) et MAURIN (J.). — Toxoplasmose et virus chorio-méningitique chez le caméléon (*Chamaeleo vulgaris* D). *Ann. Parasit.*, 1953, 28, n° 5-6, 333-338.
- VERMEIL (C.). — Limites de l'association symbiotique « toxoplasma gondii » ultravirus de la chorio-méningite lymphocytaire. *Bull. Soc. Path. exot.*, janv.-fév. 1956, 49, n° 1, 35-39.
- X... — Toxoplasmose et mononucléose infectieuse. *Med. J. Australia*, 17 août 1963, 50, n° 7, 285-286.

II

- AITKEN (G. W.) and SYMONDS (E. M.). — Cryptococcal meningitis in pregnancy treated with Amphotericin B A case report. *Journ. Obs. Gynec. of the British Commonwealth*, 1962, 69, 677-679.
- ALAJOUANINE (Th.) et GRASSET (A.). — La Cryptococcose (Torulome du système nerveux central). *Sem. Hôp. Paris*, 1957, 33, 3575.
- BADER (G.) et SCHABINSKI (G.). — Variation d'aspect des formes tissulaires de *Cryptococcus Neoformans*, *sporotrichum schenkii* et *candida albicans*. *Pathol. et Microbiol.*, 1963, 26, n° 4, 475-493, 9 fig.
- BAZEX (A.), DUPRÉ (A.), PARANT (M.) et LUCCIONI. — La Cryptococcose. Etude clinique biologique, anatomo-pathologique et thérapeutique. *Toulouse Méd.*, 1957, 58, 111-147.
- BECKER (P. F.). — Cryptococcosis. Presentation of a case associated with schistosomotic granuloma. Review and study of cases from Brazil. *Revue Goiana Med.*, 1960, 6, 207-64.
- BLANC (P. E.). — Contribution à l'étude des Cryptococcoses humaines. *Thèse Lyon*, 1954.
- BRANDT (N. J.), STURUP (H.). — Kryptokokkok meningitis behandlet med amphotericin B : et tilfaelde hos en patient med histologik diagnosticer et Boeck's Sarcoïd. *Ugeskrift Laegh*, 1959, 121, 29.

- BRUMPT. — Précis de parasitologie, 1950, 6^e édition.
- BUTAS (C. A.) et LLYOD-SMITH (D. L.). — Cryptococcal meningitis in pregnancy treated with amphotericin B *Canad. Med. ass. journ.*, 1962, 87, 588-591.
- DEBRÉ (R.), LAMY (M.), LEBLOIS (Ch.), MICK (J.), GRUMBACH (M^{lle}) et NORMAND (F.). — Sur la torulose. Etude clinique et expérimentale. (A propos d'un cas observé chez un enfant atteint de lympho-granulomatose maligne). *Annales Pédiatrici*, 1947, 168, 1, 1. — *Bull. Acad. Méd.*, 1946, 130, 443-449.
- DROUHET (E.), MARTIN (L.), BRUMPT (L.) et DEBRAY (J.). — Cryptococcose cutanée, méningée et viscérale associée à une réticulose maligne. *Presse méd.*, Paris 1961, 69, 1983-1986.
- DEMASSIEUX (J. L.), GRASSET (A.), MOLLARET (H.), BEJOT (J.), LANCRET (P.), SAFAVIAN (A.) (Créteil). — Septicémie à *Cryptococcus Néoformans*. *Presse Méd.* du 22 mai 1963, 71, N° 25, 1297-1299.
- EMANUEL (B.). — *Cryptococcus meningitis in a child successfully treated with amphotericin B with a review of the literature.* *Journ. of Pediatrics*, 1961, 59, 577-591.
- EMMONS (C. W.). — Saprophytic sources of *Cryptococcus Neoformans* associated with pigeon excreta (*columbia livia*). *Amer. Journ. Hyg.*, 1955, 62, 227.
- FELDMANN (R.). — Cryptococcosis (torulosis) of the central nervous system treated with amphotericin B during pregnancy. *Southern. Med. Journ.*, 1959, 52, 141-1417.
- FITZPATRICK (M. J.), RUBIN (H.) et POSER (C. M.). — The treatment of cryptococcal meningitis with Amphotericin B. A new fungicidal agent. *Ann. int. méd.*, 1958, 49, 258-259.
- GARCIN (R.), GRUNER (J.) et VALMAS (T.). — Sur un cas de mycose vertébrale et épidurale ayant simulé une tuberculose vertébrale postérieure (cryptococcose probable). *Sem. Hôp. Paris*, 1957, 33, 2281.
- GOLDSTEIN (E.), RAMBO (F.) — Cryptococcal infection following stéroïd therapy. *Ann. int. méd.*, 1962, 56, 114-120.
- GRASSET (A.). — Cryptococcose. *Encyclopédie Méd. Chirurg. Maladies Infectieuses*, 1957, 8127 A¹⁰, 6.
- KATZ (R.), BIRNBAUM (H.), ECKMAN (B. N.). — Resection of pulmonary cryptococcosis associated with meningitis. *Amer. Rev. Dis.*, 1961, 84, 725-729.
- KINOSHITA (Y.), SASAGAWA (T.), NAKANO (S.), COLL. — A case of systemic lupus erythematosus associated with cryptococcosis. *J. Jap. Soc. Intern. Med.*, 1962, 5, 38-43.

- LANGERON. — *Précis de mycologie*. Masson, édition 1952.
- LÉOPOLD (S. S.). — Pulmonary moniliasis and cryptococcal osteomyelitis in the same patient. *The Medical Clinics of North America*, 1953, W.-B. Saunders Comp., 1737-1746.
- LINDEN (I. H.) and STEFFEN (C. H. G.). — Pulmonary Cryptococcosis. *American Revue of Tuberculosis*, 1954, 69, 1, 116-120.
- LITTMAN (M. L.). — Capsule synthesis by *Cryptococcus Néoformans*. *Rr. N. Y. Academy*, 1958, Sc. series II, 20, 623.
- LITTMAN (M. L.), ZIMMERMAN (L. E.). — *Cryptococcosis*. Grune et Stratton, éd., New-York, 1956.
- MOLLARET (P.), REILLY (J.) et BASTIN (R.). — La forme ganglionnaire localisée de la *Cryptococcose*. *Lyon Méd.*, 1960, 1, 71-84.
- MOSBERG (W. H.), COURTOIS (G.). — Torulose du système nerveux central ; acquisitions récentes. In : *L'Encéphale Paris*, 1951, 40, 562-576.
- MOSBERG (W. H. et ARNOLD (J. C.). — Torulosis of the central nervous system : review of litterature and report of the case. *Ann. of Int. Méd.*, 1950, 32, 6, 1153-1183.
- PARISER (S.), LITTMAN (M. L.) et DUFFY (J. L.). — Cryptococcal meningo-encephalitis associated with systemic lupus erythematosus. *Journ. of the mount Sinai Hosp. N. Y.*, 1961, 28, 550-561.
- RODRIGUEZ (H. F.), SIERRA (R.), RIVIERA (E.). — Cryptococcal meningitis complicating a bilharzial hépatosplenomegaly after shunt surgery. *Gastroenterology*, 1961, 41, 139-141 :
- RUBIN (H.) et FURCOLOW (M. L.). — Promising results in cryptococcal meningitis. *Neurology Minneapolis*, 1958, 102, 590-595.
- SEELIGER (H.). — Les phénomènes d'immunité dans les mycoses. *Path. biol.*, 1960, 8, 279-306.
- SCHOLER (H. J.), SCHNEIDER (P. A.) et BEPTSCHINGER (H. U.). — Mise en évidence de *Cryptococcus Néoformans* et d'autres levures dans le lait des vaches souffrant de mastite. *Pathol. Microbiol.*, 1961, 24, n° 5, 803-818, 10 fig.
- SHELBRUNE (P. F. et CAREY (R. J.). — Infection fungique à *rhodotorula* compliquant une endocardite staphylococcique. *J. A. M. A.*, 7, av. 1962, 180, n° 1, 38-42.
- THIERS (H.), COUDERT (J.), PELLOUX (H.), FAYOLLE (J.), COLLOMB (D.), JOUD (R.). — Un cas de *Cryptococcose* osseuse et pulmonaire. *Bull. Soc. Franç. Derm. Syph.*, 1960, 67, 127-128.
- YONGUI-MASSOK. — L'amphotéricine B dans le traitement de la *Cryptococcose* cérébro-méningée. *Thèse de Lyon*, 1963.

TABLE DES MATIÈRES

I. INTRODUCTION	13
II. LE TOXOPLASMA GONDII	15
1° Historique	15
2° Généralités	16
3° Diagnostic de Laboratoire	21
III. LE CRYPTOCOCCUS NEOFORMANS	27
1° Historique	27
2° Généralités	28
3° Diagnostic de Laboratoire	31
IV. NOTRE OBSERVATION	33
1° Présentation	33
2° Interprétation et Commentaire	40
3° Intérêt	44
V. CONCLUSIONS	47
BIBLIOGRAPHIE	49

